

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3723448号

(P3723448)

(45) 発行日 平成17年12月7日(2005.12.7)

(24) 登録日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 417/12

C O 7 D 417/12

請求項の数 9 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2000-518965 (P2000-518965)	(73) 特許権者	595047190
(86) (22) 出願日	平成10年10月27日 (1998.10.27)		スミスクライン ビーチャム パブリック
(65) 公表番号	特表2001-521937 (P2001-521937A)		リミテッド カンパニー
(43) 公表日	平成13年11月13日 (2001.11.13)		SmithKline Beecham
(86) 国際出願番号	PCT/EP1998/006997		p. l. c.
(87) 国際公開番号	W01999/023095		イギリス国 ティダブリュ8 9ジーエス
(87) 国際公開日	平成11年5月14日 (1999.5.14)		, ミドルセックス, プレントフォード, グ
審査請求日	平成13年10月17日 (2001.10.17)		レート ウェスト ロード 980
(31) 優先権主張番号	9723295.3	(74) 代理人	100062144
(32) 優先日	平成9年11月4日 (1997.11.4)		弁理士 青山 稔
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100081422
前置審査			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾリジンジオン誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5 - { 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジル } - 2 , 4 - チアゾリジンジオン、またはその互変異性体またはその塩、またはその溶媒和物の製造方法であって、5 - { 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン } - 2 , 4 - チアゾリジンジオンまたはその互変異性体またはその塩またはその溶媒和物を、還元反応が 3.4475×10^5 ないし 103.425×10^5 Pa の範囲内の水素圧を用いて行われることおよび水素化触媒がパラジウム触媒であることを特徴とする接触還元を付し；次いで、所望により、医薬上許容される塩および/または医薬上許容される溶媒和物を形成することを含む製造方法。

【請求項 2】

反応水素圧が 4.8265×10^5 ないし 68.95×10^5 Pa の範囲内である請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

反応水素圧が 4.8265×10^5 、 5.17125×10^5 、 5.516×10^5 、 34.475×10^5 または 68.95×10^5 Pa である請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

水素化触媒が 5 ないし 10 % パラジウム - 炭触媒である請求項 1 ないし 3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

10

20

触媒添加量が5ないし100%（基質に対する触媒の%w/w）である請求項1ないし4いずれか1項記載の方法。

【請求項6】

触媒添加量が25ないし50%（基質に対する触媒の%w/w）である請求項1ないし5いずれか1項記載の方法。

【請求項7】

反応溶媒が酢酸、水性酢酸、アルコール、水性鉱酸と混合したアルコール、テトラヒドロフラン、または水性鉱酸と混合したテトラヒドロフランである請求項1ないし6いずれか1項記載の方法。

【請求項8】

反応溶媒が酢酸または水性酢酸である請求項7記載の方法。

【請求項9】

反応温度が80ないし115の範囲内である請求項1ないし8いずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

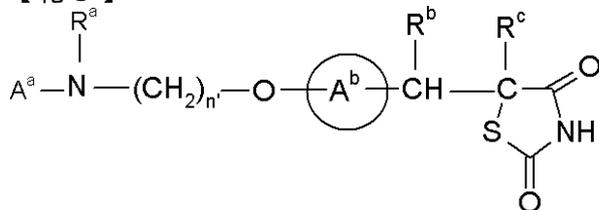
【0001】

本発明は、新規製造方法および特にある種の置換チアゾリジンジオン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

ヨーロッパ特許出願公開番号第0306228号には、式(A)：

【化3】



(A)

[式中、

A^aは、置換または非置換芳香族ヘテロサイクリル基を表し；

R^aは、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、アリアル部分は、置換されているか、または置換されていないか、または置換もしくは非置換アリアル基を表し；

R^bおよびR^cは、各々、水素を表すか、または、R^bおよびR^cは、一緒になって結合を表し；

A^bは、合計5個までの置換基を有するベンゼン環を表し；

n'は、2ないし6の範囲内の整数を表す]

で示されるある種のチアゾリジンジオン誘導体またはその互変異性体またはその医薬上許容される塩、またはその医薬上許容される溶媒和物が開示されている。

【0003】

ヨーロッパ特許出願公開EP 0306228には、また、R^bおよびR^cが一緒になって結合を表す式(A)で示される化合物（「ベンジリデンチアゾリジン - 2,4 - ジオン」）を、R^bおよびR^cが各々水素を表す式(A)で示される対応する化合物（「ベンジルチアゾリジン - 2,4 - ジオン」）に還元する方法が開示されている。ヨーロッパ特許出願公開EP 0306228に開示されている特定の還元方法は、溶解金属法（dissolving metal method）および接触水素化法である。

【0004】

このたび、ベンジリデンチアゾリジン - 2,4 - ジオンの接触水素化を高い水素圧を用いて行うと、該反応により、触媒添加量および反応時間を意外にも減少させることができ、そして、非常に意外なことには、副生物の形成を有意に減少させるという知見を得た。

【0005】

10

20

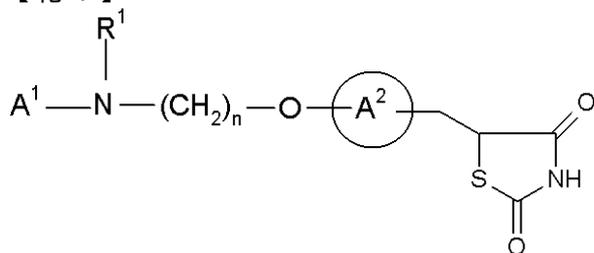
30

40

50

したがって、式 (I) :

【化 4】



10

[式中、

A¹は、置換または非置換芳香族ヘテロサイクリル基を表し；

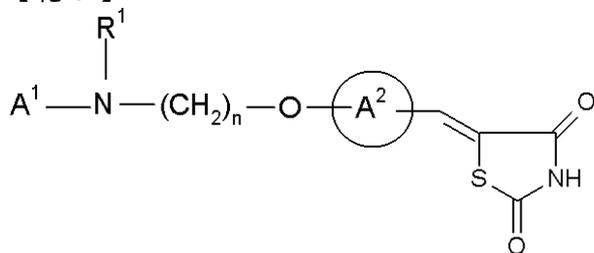
R¹は、水素原子、アルキル基、アシル基、アラルキル基（ここで、アリアル部分は、置換されているか、または置換されていないかともよい）、または置換もしくは非置換アリアル基を表し；

A²は、合計 5 個までの置換基を有するベンゼン環を表し；

n は、2 ないし 6 の範囲内の整数を表す]

で示される化合物またはその互変異性体またはその医薬上許容される塩、またはその医薬上許容される溶媒和物の製造方法であって、式 (I I) :

【化 5】



20

[式中、A¹、R¹、A²および n は、下記式 (I) における定義と同じである]

で示される化合物を、還元反応が 20 p s i 以上の水素圧を用いて行われることを特徴とする接触還元を付し；次いで、所望により、式 (I) で示される化合物の医薬上許容される塩および / または医薬上許容される溶媒和物を形成することからなる製造方法を提供する。

30

【 0 0 0 6 】

好適には、該反応は、50 ないし 1500 p s i、例えば、60 ないし 1500 p s i、75 ないし 1500 p s i、200 ないし 1500 p s i、70 ないし 1000 p s i、または 200 ないし 1000 p s i、好適には、70 ないし 1000 p s i の範囲内の圧力で行われる。

反応圧の例としては、70、75、80、500 および 1000 p s i が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

適当な水素化触媒は、貴金属触媒、好適には、パラジウム触媒である。

望ましい触媒は、支持された貴金属触媒、例えば、パラジウム - 炭触媒、典型的には、5 % ないし 10 % のパラジウムを含有するパラジウム - 炭触媒である。

好ましい触媒は、10 % パラジウム - 炭触媒である。

40

【 0 0 0 8 】

触媒添加量（基質に対する触媒の w / w % として表す）は、典型的には、5 ないし 100 %、通常、10 ないし 50 %、好ましくは、25 ないし 50 % の範囲内である。

【 0 0 0 9 】

該反応は、適当な溶媒、例えば、酢酸、またはメタノールもしくはエタノールのようなアルカノール、好ましくは、塩酸のような水性鉱酸と混合したアルカノール；または、テト

50

ラヒドロフラン、好ましくは、塩酸のような水性鉱酸と混合したテトラヒドロフランを用いて行われる。好ましくは、溶媒は、酢酸または水性酢酸であり、例えば、酢酸：水の4：1混合物である。

【0010】

該反応は、適当な速度で所望の生成物を形成する温度で、好適には、高温で、好ましくは、70以上で、例えば、80ないし115の範囲内で行われる。

【0011】

式(I)で示される化合物を反応から単離し、次いで、クロマトグラフィーおよび結晶化/再結晶などの慣用的な単離および精製方法を用いることにより精製する。

【0012】

式(I)および(II)における変数 A^1 、 A^2 、 R^1 および n の、適当な、適切な、望ましい、および好ましい意義は、ヨーロッパ特許出願公開EP 0306228の式(I)に関する定義と同じである。

【0013】

A^1 の最も好ましい意義は、2-ピリジル基である。

A^2 の最も好ましい意義は、式：

【化6】



で示される基である。

R^1 の最も好ましい意義は、メチル基である。

n の最も好ましい意義は、2である。

【0014】

式(I)で示される最も好ましい意義は、5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル}-2,4-チアゾリジンジオン、またはその互変異性体またはその塩、またはその溶媒和物である。

【0015】

結晶性5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン}-2,4-チアゾリジンジオンが本発明の反応から単離され、このことは、本発明の別の態様を形成する。適当な結晶化/再結晶溶媒は、酢酸/変性エタノールであり、結晶化は、望ましくは、還流溶媒を用い、次いで、冷却して所望の化合物を得ることにより行われる。

【0016】

式(II)で示される最も好ましい意義は、5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン}-2,4-チアゾリジンジオン、またはその互変異性体またはその塩、またはその溶媒和物である。

【0017】

適当な塩は、医薬上許容される塩である。

適当な医薬上許容される塩としては、アルミニウムのような金属塩、ナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩、およびアンモニウムまたは置換アンモニウム塩、例えば、トリエチルアミンのような低級アルキルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンもしくはトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミンのようなヒドロキシアルキルアミン、ピシクロヘキシルアミンのようなシクロアルキルアミンによるもの、またはプロカイン、ジベンジルピリジン、N-ベンジル-b-フフェネエチルアミン、デヒドロアピエチルアミン、N,N'-ビスデヒドロアピエチルアミン、グルカミン、N-メチルグルカミン、またはピリジン、コリジンもしくはキノリンなどのピリジン型の塩基によるものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0018】

さらに、これらとしては、臭化水素酸、塩酸および硫酸などの鉱酸、およびメタンスルホン酸、酒石酸およびマレイン酸などの有機酸、特に、酒石酸およびマレイン酸により得られる塩を包含する、鉱酸を包含する医薬上許容される酸により得られる医薬上許容される塩が挙げられる。好ましい塩は、マレイン酸塩である。

【0019】

適当な溶媒は、医薬上許容される溶媒和物、例えば、水和物である。

【0020】

式(II)で示される化合物は、公知の方法に従って、例えば、ヨーロッパ特許出願公開EP 0306228に開示されている適当な方法を用いることにより、製造される。ヨーロッパ特許出願公開EP 0306228の内容は、出典明示により本明細書の記載とする。

【0021】

以下の実施例は、本発明を説明するが、如何なる場合にも本発明を限定するものではない。

【0022】

実施例

(Z)-5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン}-2,4-チアゾリジンジオンの5-{4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル}-2,4-チアゾリジンジオンへの還元

(Z)-5-{[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン}-2,4-チアゾリジンジオン(123kg)の水酢酸(1232L)中溶液に10%パラジウム-炭(Johnson-Matthey type 87L、123kg、触媒は~50%w/wの水を含有しており、したがって、該触媒添加量は50%w/wであった)を添加する。得られた混合物を、約95で70-80psiの水素圧で水素化する。出発物質が消費された後(15-20時間後)、反応混合物を約65に冷却し、触媒を濾過により除去する。得られた溶液を減圧濃縮して容量を減少させ、残留物を60で変性エタノール(1000L)に溶解する。該溶液を加熱還流し、次いで、室温に冷却して結晶化する。該生成物である5-{[4-[2-(N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル}-2,4-チアゾリジンジオンを濾過により単離し、45で真空乾燥させる。典型的な収率は、70-80%である。

【0023】

反応圧の変化による影響

以下に示すように反応時間および触媒添加量を有意に減少させる圧力の範囲で上記反応を行うことができる。

【0024】

【表1】

反応番号	条件	反応時間(時)
1	(75psi、50%触媒)	15-20
2	1000psi、50%触媒	<2
3	1000psi、25%触媒	7
4	500psi、50%触媒	4
5	500psi、25%触媒	約12

10

20

30

40

フロントページの続き

- (74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
- (74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
- (74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗
- (72)発明者 ロバート・ゴードン・ガイルズ
イギリス、ティエヌ11・9エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー・ミルズ、スミスクリン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ
- (72)発明者 ノーマン・ジョン・ルイス
イギリス、ティエヌ11・9エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー・ミルズ、スミスクリン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ
- (72)発明者 ジョン・カービー・クイック
イギリス、ティエヌ11・9エイエヌ、ケント、トンブリッジ、ニア・リー、オールド・パウダー・ミルズ、スミスクリン・ピーチャム・ファーマシューティカルズ

審査官 安川 聡

- (56)参考文献 特開平01-131169(JP,A)
特表平06-502145(JP,A)
特表平06-502146(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07D417/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)